

194
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 459

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Dimitri GEORGIADÈS

Né à Constantinople, le 17 novembre 1901

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU SYNDROME

CONNU SOUS LE NOM DE

DIABÈTE RÉNAL

Président : M. CARNOT, professeur

ÉDITIONS MÉDICALES NORBERT MALOINE

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Dimitri GEORGIADÈS

Né à Constantinople, le 17 novembre 1901

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU SYNDROME

CONNU SOUS LE NOM DE

DIABÈTE RÉNAL

Président : M. CARNOT, professeur

ÉDITIONS MÉDICALES NORBERT MALOINÉ

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

..... PARIS, 1929

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeurs sans chaire	BRANCA.
	MAUGLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCCQ . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimental¹⁰
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) Pharmacologie
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE. . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.. Clinique médicale.
LE LORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES SŒURS

A TOUS CEUX QUI SE SONT INTÉRESSÉS
A MOI PENDANT MES ÉTUDES

*Qu'ils trouvent ici un faible
témoignage de ma profonde gra-
titude.*

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CARNOT

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
notre thèse. Nous voulons lui ex-
primer ici notre respectueuse et
sincère reconnaissance.*

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Hommage respectueux.

INTRODUCTION

Avant d'aborder l'étude du syndrome dénommé par Klemperer diabète rénal, il est indispensable d'ouvrir une parenthèse et de passer rapidement en revue certaines notions de physiologie normale, expérimentale et pathologique. Ces notions rendront la conception du sujet que nous nous proposons de traiter plus claire et serviront de mise au point

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME
CONNU SOUS LE NOM
DE DIABÈTE RÉNAL

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

Etant donné que la notion fondamentale dans le diabète rénal est une glycosurie sans hyperglycémie, il faut s'adresser à des sujets sains, c'est-à-dire sans lésions hépatiques, pancréatiques, glandulaires endocriniennes, nerveuses, gastro-intestinales ou autres, doser le sucre dans le sang, en particulier dans le plasma, et dans les urines et voir quelle en est la teneur à l'état normal.

Le sucre urinaire.

A l'état normal les urines ne contiennent pas de sucre. Ceci cependant n'est pas une règle absolue. Des recherches ont démontré que même à l'état normal le rein ne s'oppose pas complètement au passage du sucre. L'urine en contient souvent de petites quantités variant de 0,10 à 0,20 par litre. Il suffit même dans certains cas de modifier le régime alimentaire, d'augmenter l'ingestion des féculents,

pour que la teneur en glucose s'élève, atteigne et dépasse 1 pour 1.000.

Cependant, Grimbert et Bernier mettent cette glycosurie en doute. Ils considèrent que la petite quantité de glucose mise en évidence peut provenir de l'action des déféquents acides sur l'acide glycuronique ou même sur la saccharose que contiendrait l'urine normale.

Contre cette opinion s'élèvent : Brücke (*Wiener med. Zeitsch.*, 1860); Benec Jones (*Quart. Journ. of the Chem. Soc.*, t. XIV); le Professeur Ar. Gautier (*Chimie appliquée à la physiologie, à la pathol. et à l'hygiène*, t. II, 1874, p. 32); Pavy (*Rev. des Sciences méd.*, 1877); Würtz (*Traité de chimie biologique*) et Ch. Quinquaud (*Compte rendu Soc. de Biol.*, 1889). Parmi les travaux récents ayant trait à ce sujet on peut citer ceux de Chabanier. Cet auteur en examinant après défécation par le nitrate mercurique acide de Patein les urines d'une centaine de sujets normaux environ, a constaté un pouvoir réducteur équivalent tantôt à 0,30, 0,50, 1 gr. 2 gr. de glucose, tantôt à 3 gr., 5 gr., ou même 7 gr. de cette substance. D'autres fois, et durant un temps généralement court le pouvoir réducteur était nul.

Schœndorf, d'autre part, ayant examiné l'urine de 344 soldats a constaté la présence de sucre chez 306 parmi eux, et parmi ces derniers 29 en présentaient une proportion assez forte.

Néanmoins cette glycosurie n'est que passagère et peut faire défaut complètement lorsque le sujet est à

jeun, ou au contraire croître avec l'ingestion d'hydrates de carbone. Il faut donc en conclure que l'organisme à l'état normal élimine par les urines une très petite quantité d'une substance fermentescible et réductrice.

Le sucre du sang.

Parallèlement à l'urine, le sang à l'état normal contient une certaine quantité de sucre.

C'est depuis les remarquables découvertes de C. Bernard (1847) que l'on sait qu'il existe du sucre dans le sang en dehors des périodes digestives. Ce sucre a toujours une même constance chez le même sujet malgré l'apport de doses massives sous l'influence des repas, malgré la privation en hydrates de carbone, consécutive au jeûne. Cette constante de la glycémie est sous la dépendance du foie qui intervient pour fixer du glycogène ou pour déverser ses réserves.

Le taux de la glycémie présente peu de variations d'un sujet à l'autre. Il a été recherché par de nombreux auteurs et par de nombreuses méthodes. Le principe de ces méthodes est le suivant : on étudie d'une part le taux de la glycémie à jeun. D'autre part on étudie le taux de la glycémie provoquée, après un repas plus ou moins riche en hydrates de carbone.

Le taux de la glycémie à jeun est en moyenne de 1 gr. pour 1.000, avec des variations d'après les auteurs et d'après les méthodes :

En France : Baudoin dans sa thèse (1908) fixe le taux de la glycémie à 1 gr. 25. pour 0/00 avec des variations jusqu'à 1 gr. 50.

En 1914, Grigaut, Brodin, Rouzeaud (Société de biologie 2 mai 1914) admettent une moyenne de 0,96 avec les chiffres extrêmes de 0,88 et 1,05.

En 1921 au Congrès de Strasbourg, Baudoin revenant sur les chiffres donnés dans sa thèse, admet que la glycémie normale, sur sang total, est fixée au voisinage d'un gramme par litre de sang avec des variations dites physiologiques et qui ne dépassent pas, 0,20 (en plus ou en moins). A ce même Congrès Ambard et Chabanier, considèrent que le taux de sucre libre du plasma ne tombe guère au-dessous de 0,96 et ne dépasse guère 1 gr.40. Ils insistent sur la nécessité d'une méthode rigoureuse et sur les avantages de la méthode de Bertrand.

Tout dernièrement enfin, MM. Rathéry et Froment (1927) fixent, sur sang total, le taux moyen de la glycémie normale à 1,03, le taux le plus bas étant pour eux 0,80, le taux le plus élevé 1,40.

A la même époque M. Abrami, dans une de ses cliniques, citait les chiffres moyens de 1 gr. à 1 gr. 20 (sur plasma).

Plus récemment encore, Marcel Lablé, en 1927 considère comme chiffre moyen de glycémie 0 gr. 80. à 1 gr. 20. Il admet qu'il ne faut pas prendre comme taux normal à jeun 1,40 trouvant chez des sujets normaux un taux de glycémie plus élevé de 1,25 à 1,42.

A l'étranger : les chiffres trouvés sont en général un peu différents.

Hopkins trouve des variations de 0,60 à 1,10
Jacobson et Bing admettent des chiffres variant de 0,60 à 1,12.

Galtler et Baker : 0,50 à 1,10.

Comings et Piness : 0,70 en moyenne.

Pour Naunyn, les chiffres limites sont compris entre 0,70 et 1gr.

Entre 0,80 et 1,10 Klemperer.

Au voisinage de 0,90 pour Punschel.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Il est connu de tous que si l'on fait ingérer à un sujet une certaine quantité de glucose le taux du sucre du sang s'élève sensiblement, se maintient à un certain niveau pendant un certain temps pour décroître ensuite et revenir progressivement à son point de départ.

Cette épreuve connue sous le nom d'épreuve d'hyperglycémie provoquée est à quelque chose près la même chez les différents sujets sains.

Le taux de la glycémie provoquée est en moyenne de 1,35 pour 0/00 en 50 minutes, mais il diffère quelque peu suivant les auteurs.

Pour Baudoin dans sa thèse : le rapport entre le taux glycémique à jeun et le taux une heure après l'ingestion de 150 gr. de glucose (qu'il appelle le

coefficient glycémique) ne dépasserait pas chez le sujet sain 1,35.

M. Rathery fait ingérer le matin à jeun 40 grammes de glucose dissous dans 100 cmc. d'eau. Un premier prélèvement est pratiqué avant l'ingestion. Un deuxième une demi-heure après. Un troisième deux heures après. Les urines sont recueillies à chaque prise. Il considère comme normal le cas où une 1/2 heure après l'ingestion on a une élévation de 0,14 (extrêmes 0,07 et 0,30) et deux heures après un taux sensiblement revenu au point de départ

MM. Marcel Labbé, H. Labbé et Nepveux font ingérer en une fois 100 gr de glucose cristal dissous dans 150 cmc. d'eau (45 gr. glucose pur). Les dosages sont faits par la microméthode de Bang, 5 minutes avant l'ingestion, puis tous les quarts d'heure. Ils concluent que :

L'hyperglycémie provoquée du sujet normal apparaît très vite dès la première prise du sang, 10 minutes environ après l'absorption du glucose. Elle atteint son maximum en 50 minutes en moyenne (avec des extrêmes de 20 minutes à 1 h. 30) ayant augmenté de 0,14 à 0,34 suivant les cas. En tous cas ne dépassant jamais 0 gr. 50. Le retour à la glycémie normale au début se fait en un peu moins de deux heures, en moyenne 1 h. 54 avec extrêmes de 45 minutes à 2 h. 50. Le retour à la glycémie initiale est presque toujours suivi d'une hypoglycémie.

A l'étranger :

1913. — Jacobson après ingestion de 100 gr. de

glycose constate que l'élévation maximum est atteinte dans la période de 15 minutes à 1 h. après l'ingestion. Le retour à la normale est obtenu de 45 minutes à 3 h. 1/2 après le début, la glycémie la plus élevée est comprise entre 1 gr. 20 et 2,30.

1915. — Hopkins donne à la glycémie provoquée maximum une valeur plus faible (1,10 à 1,56) Pour lui la durée de l'hyperglycémie est comprise entre 1h. 1/2 et 3 heures.

1917. — Hammann et Hirschmann. Chez le sujet normal le maximum de la courbe est atteint en 30 minutes. Le retour à la normale est plus long que la montée. La réaction totale durant 1 à 3 heures.

1926-1927. — Maranon-Bouilla, font ingérer à jeun 25 gr. de glucose très pur dilué dans 200 gr. d'eau. Ils emploient les microméthodes de Falin et Wu et font trois dosages : à jeun, au bout d'une demi-heure et une heure après l'ingestion.

Ils admettent que chez le sujet normal, il se produit dans la demi-heure une hyperglycémie qui ne dépasse pas de 50 à 60 % le chiffre initial et, dans l'heure elle est retombée tout près du chiffre initial ou au-dessous.

La notion du seuil

La notion de glycosurie aglycémique ou plutôt anhyperglycémique, dirons-nous, est relativement de date récente. C'est ainsi que jusqu'à 1885 on admettait comme un axiome que toute glycosurie

dépendait nécessairement d'une hyperglycémie et avec Claude-Bernard qui donnait ainsi la notion du seuil on acceptait qu'il y avait hyperglycémie seulement lorsque le taux du sucre sanguin était supérieur à 3 pour 1000.

Dans ce phénomène le rein avait un rôle uniquement passif se bornant à opposer une véritable barrière au glucose. Celle-ci, sous l'influence d'une hyperglycémie, se laissait forcer.

K. Faber, Cushuy, à l'étranger, Ambard en France étudient les seuils.

Ambard en 1911 admet que l'on doit distinguer deux modalités différentes d'élimination des substances par le rein.

Première modalité. — Le rein élimine un certain nombre des substances au fur et à mesure qu'elles apparaissent dans le sang.

Plus le sang en contient, plus l'urine en renferme. C'est ce qui se passe pour l'urée, les sulfates, les substances colorantes et excrémentitielles, le bleu de méthylène, les médicaments en général. On ne peut donc parler de seuil pour ces substances, que l'on désigne depuis lors sous le nom de substances sans seuil. Pour Ambard les matières organiques ainsi éliminées sont des substances nuisibles, des poisons de l'organisme.

Deuxième modalité. — Il s'agit pour Ambard des substances utiles à l'organisme (glucose NaCl peut-être acide urique). Le rein les laisse s'accumuler dans le sang et ne les élimine que lorsqu'elles

atteignent un certain taux dans le plasma. On peut donc parler d'un seuil rénal pour ces substances. Il correspond au taux sanguin de cette substance, au moment précis où on la trouve dans l'urine. Ce taux étant, pour la majorité des auteurs, fixe pour une substance donnée, pour un même individu.

Le seuil du glucose avait été fixé par Claude-Bernard à 3 pour 1000. En réalité il est plus bas et la majorité des auteurs le situent entre 1.50 et 2.80 pour 1000 — Moyenne — 1.60.

La majorité des auteurs le considèrent comme ayant une valeur différente selon les individus ; chez chacun d'eux, par contre, la valeur du seuil étant constante, ainsi que l'a dit K. Faber, il semble qu'il soit une propriété individuelle.

Ambard, au contraire, et après lui Chabanier dans sa thèse — 1925 font remarquer que le seuil rénal est mobile chez le sujet sain et dans le même sens que la glycémie. Et pour Chabanier, si l'on peut parler de la fixité du seuil rénal lorsqu'on le recherche de la façon habituelle par la méthode directe en dosant la glycémie à l'apparition de la glycosurie il n'en est plus de même lorsqu'on emploie son procédé (méthode indirecte) basé sur l'égalité des constances de sécrétion de l'urée et du glucose.

Ainsi aux glycémies faibles, correspondent des seuils très voisins de la glycosurie. Quand la glycémie augmente le seuil s'élève, mais cependant moins que la glycémie, si bien que l'écart entre le seuil et la glycémie va en s'accroissant à mesure

que la glycémie s'accroît. Ceci serait vrai pour tous les sujets, mais dans des proportions variables.

La découverte de la *Phlorizine* (1) et surtout son application en physiologie expérimentale vint jeter un nouveau jour sur cette question.

Chimie de la phlorizine.

La phlorizine a été découverte par Stas et de Konninck (1835) dans l'écorce de la racine du pommier. On peut également l'extraire de la racine du poirier, du prunier et du cerisier.

Elle se présente sous forme de très petites aiguilles soyeuses, d'un blanc satiné se réunissant en sphères de quelques millimètres de diamètre. Elle a une saveur amère peu marquée suivie d'un arrière-goût douceâtre. Elle est peu soluble dans l'eau à la température ordinaire beaucoup plus soluble à 50° et soluble en toutes proportions dans l'eau bouillante. Elle est aussi soluble dans l'alcool et dans l'éther acétique. Elle est très soluble dans les milieux alcalins, aussi les emploie-t-on de préférence aux solutions aqueuses pour les injections hypodermiques. Les acides se dédoublent à 90° en glucose et phlôretine.

1. *Phlorizine* (du grec, φλοιός = écorce et ρίζα = racine) L'orthographe du mot a beaucoup varié. On l'a d'abord écrit *phloorrhizine*, puis *phlorhizine* (Coolen) et enfin *phloriozine* ou *phlorizine*. C'est cette dernière orthographe que nous adoptons. Citons enfin l'orthographe phonétique adoptée par les italiens *phlorizina*.

La phlorizine en thérapeutique

Un an après la découverte de ce glucoside Konninck faisait paraître à Louvain un travail sur les propriétés thérapeutiques de ce corps. Les discussions que cette communication souleva à la Société de médecine de Gand et les recherches qu'elle suscita parmi les médecins belges, nous montrent quelle importance ces derniers attachaient à la nouvelle propriété découverte par de Konninck.

Cet auteur avait en effet constaté que la phlorizine jouissait d'un pouvoir anti-fébrile au moins aussi actif que celui de la quinine, et qu'elle pouvait remplacer avantageusement cette substance dans le traitement des fièvres intermittentes. Il communiqua notamment à la Société de médecine de Gand l'observation d'une fièvre tierce qui ayant résisté aux fabrifuges connus céda après l'administration de 0,85 de phlorizine le premier jour et de 1 gr. 30 en plusieurs doses le deuxième jour, puis de doses décroissantes les jours suivants.

Von Coetsem fit les mêmes remarques, et en plus il insista sur le fait que la phlorizine ne provoque aucun des troubles digestifs ou nerveux qui accompagnent souvent l'administration du sulfate de quinine.

Calson, constata lui aussi les bons effets de la

phlorizine, chez 10 malades atteints de fièvre intermittente.

Les recherches de Hanegraeff viennent corroborer ces résultats. Mais il reconnaît avec les auteurs précités que l'action du médicament est moins heureuse dans les fièvres quarte.

Cependant, le premier enthousiasme passé force fut aux défenseurs de la phlorizine, après avoir enregistré plusieurs succès, de reconnaître la supériorité de la quinine dans les fièvres intermittentes et d'abandonner définitivement le médicament.

Et la phlorizine disparut pendant près de 50 ans de la littérature médicale.

Action physiologique de la phlorizine.

En 1885 on la trouve mentionnée de nouveau dans une note très brève publiée par von Mering dans le *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften*.

Cet auteur pour la première fois fit connaître un fait très curieux. Il a fait des expériences sur des chiens et spécialement sur des chiens inanitiés. Il injectait 0,005 par kilogramme de poids vif, de phlorizine. Il remarquait que ces chiens devenaient rapidement glycosuriques bien que le dosage du sucre dans le sang dénotât à ce moment une glycémie normale, voire même une hypoglycémie. En 1887 Von Mering fait au Congrès de Wiesbaden l'exposé de ses travaux. Puis il reprend l'ensemble de ses recherches sur la phlorizine et fait paraître

successivement sur ce sujet deux mémoires dans le *Zeitschrift für Klinische Medecin.*

Von Mering commença par établir que la substance que l'on trouve dans l'urine après injection de la phlorizine et qui réduit la liqueur de Fehling, est bien du glucose. Il évapore lentement au bain-marie des urines qui contiennent de 15 à 17 % de cette substance jusqu'à consistance sirupeuse. Il laisse cristalliser. Les cristaux sont recueillis, lavés à l'éther à l'alcool et repris plusieurs fois avec de l'alcool méthylique bouillant. Il obtient ainsi des cristaux incolores quadrilatères réunis en petites sphères, très solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther et très peu solubles dans l'alcool. Le pouvoir réducteur est exactement le même que celui du glucose. Le pouvoir rotatoire est le même pour les deux substances et l'examen au polarimètre donne relativement les mêmes chiffres que le dosage avec la liqueur de Fehling.

Ainsi Von Mering établit définitivement que la phlorizine produit de la glycosurie sans que pour cela il y ait nécessairement de l'hyperglycémie concomittante.

Cette nouvelle propriété de la phlorizine attire rapidement l'attention des physiologistes qui cherchent surtout à l'utiliser dans l'étude de la pathogénie du diabète. Haenisch en fait l'objet de sa thèse. En France paraissent la même année (1885), la communication de G. Sée et E. Gley à l'Académie des Sciences, et celle de Quinquaud à la Société de Biologie.

G. Sée et Gley répètent les expériences de Von Mering et en confirment les résultats. Ils trouvent dans les urines d'un chien phloriziné la même quantité de matière sucrée par le dosage avec le polarimètre et par le dosage au moyen de la liqueur de Fehling titrée.

Non seulement ils obtiennent cette glycosurie en faisant ingérer de la phlorizine (1 gr. par kilo) mais ils l'obtiennent aussi en l'introduisant dans l'organisme par injection intraveineuse. Ces auteurs établissent en outre que c'est bien par elle-même que la phlorizine possède cette action sur la nutrition générale. Si en effet on fait absorber à un chien les produits de dédoublement de ce glucoside ou simplement l'un de ces produits la phlorétine pure, aux mêmes doses que la phlorizine, il passe à peine dans les urines 1 % de glucose. L'influence de la phlorétine est donc si minime qu'il faut admettre évidemment que ce n'est pas par son radical phlorétique que la phlorizine agit, mais que c'est en tant que composé spécial. Cette action ne tient pas non plus à une propriété générale des glycosides.

Des expériences faites avec des glycosides non toxiques tels que, la fraxine, la quercitrine, et la salicine ne leur ont donné que des résultats négatifs.

Quinquaud s'attache à prouver que la glycosurie phlorizique n'est pas une de ces glycosuries par dédoublement que l'on observe après l'ingestion de certains glycosides mais une sorte de diabète

passager où la quantité de glucose éliminé est bien supérieur à la quantité de substance introduite dans l'organisme.

L'intensité de cette glycosurie est complètement indépendante de l'alimentation. Sous l'influence de la phlorizine un chien privé de nourriture peut éliminer 50 à 60 gr. de sucre par jour aux dépens de l'albumine dont la desassimilation est exagérée et dont la qualité se trouve également modifiée. De plus cette glycosurie phlorizique contrairement à toutes les autres, serait indépendante du foie. Elle se produirait malgré l'ablation de cet organe, de sa suppression fonctionnelle par l'intoxication phosphorée sans rien perdre pour cela de son intensité. Elle est accompagnée d'une grave acidose, tandis que celle-ci est plus rare chez le chien dépancréaté.

Dans la glycosurie phlorizique le rapport du sucre contenu dans 1000 gr. d'urine au sucre contenu dans la même quantité de sang est plus élevé que dans toute autre glycosurie. En effet tandis qu'il est assez rare que ce rapport dépasse 30 même dans le diabète le plus intense ou peut le trouver 5 fois plus fort chez le chien phloriziné.

Von Mering fut également le premier qui étudia la glycosurie phlorizique chez l'homme. Il rapporte en effet à la fin de son second mémoire, qu'il injecta de la phlorizine à la dose de 2 grammes par jour à un homme atteint de sarcome et cela pendant 30 jours consécutifs. Il détermina ainsi une glycosurie intense (97 gr. de sucre en moyenne par jour et

au total 2727 gr. environ) qui disparut un jour après que l'on cessât de donner de la phlorizine au malade.

Pourtant d'autres expériences ne furent pas tentées chez l'homme.

C'est seulement en 1896 que Klemperer, dans un mémoire sur la « Glycosurie régulatrice et le diabète rénal » parle de la glycosurie phlorizique qui réalise pour lui le type du diabète rénal. S'appuyant sur ce fait que la glycosurie diminue ou disparaît chez les diabétiques atteints de mal de Bright, il pense que la glycosurie phlorizique manque également chez les mêmes malades. Les expériences semblent lui donner raison.

A 10 malades atteints de néphrite chronique, il donne par injection de la phlorizine (jusqu'à 10 gr.) et 7 fois il note l'absence de glycosurie. Il en conclut que le rein malade possède la propriété de retenir le sucre ou qu'il perd celle de l'élaborer ou le sécréter.

A côté de la glycosurie et sous l'influence de la phlorizine on remarque chez l'homme que le volume des urines est augmenté, mais la diurèse est légère. La quantité totale des chlorures éliminés reste d'une façon générale inchangée. Le pourcentage s'abaisse.

Lépine constate une élévation du taux de l'urée, mais l'azote totale et les phosphates ne sont pas modifiés.

Chabanier et Moreno ne notent pas de modification de la constante uréo-sécrétoire.

Des recherches de contrôle ont corroboré ces premiers résultats.

Mécanismes de la glycosurie phlorizique.

Malgré les nombreuses recherches expérimentales entreprises dans le but de déterminer le mécanisme de la glycosurie phlorizique ce problème est loin d'être complètement résolu. Un seul fait semble cependant acquis dès maintenant, c'est le rôle du rein dans la production de cette glycosurie. Dès sa première communication au Congrès de Wiesbaden (1886), Von Mering avait remarqué qu'elle n'était nullement influencée par le régime alimentaire. Comme particularité remarquable il avait noté dans ses publications ultérieures l'absence d'hyperglycémie chez les animaux soumis à l'action de la phlorizine. Puis d'autres recherches entreprises plus tard par un certain nombre de physiologistes et en particulier par Minkowski sont venues confirmer les premières expériences. Actuellement presque tous les auteurs ont admis la théorie rénale du diabète phlorizique. Cependant Colen et Pavy par des expériences le premier sur le lapin, le second sur le chat n'admettent pas l'origine rénale de la glycosurie phlorizique. Ils incriminent le pancréas, le système nerveux et le foie. Quant à ne voir dans ce phénomène qu'une conséquence du dédoublement de la phlorizine en glycose et en phloretine, il suffit pour démontrer l'invraisemblance de cette hypothèse de

faire remarquer que quelques milligrammes de cette substance en injection sous-cutanée suffisent pour provoquer l'élimination de 2 ou 3 grammes de glycose.

Théorie pancréatique.

Si la glycosurie de la phlorizine dépendait de l'action de ce glycoside sur le pancréas ou sur une partie du système nerveux central en rapport avec cet organe l'administration de la phlorizine ne devrait pas modifier la glycosurie d'un animal auquel on a extirpé le pancréas. Or les expériences de Minkowski, de Hedon et de Paderi nous montrent au contraire l'accroissement de la glycosurie.

Le pancréas ne joue donc aucun rôle dans la glycosurie phlorizique.

Théorie nerveuse.

Paderi a soutenu que la phlorizine exerçait une action directe sur le centre bulbaire découvert par Cl. Bernard. Il se trouve ainsi amené à songer à une action élective de cette substance sur le système nerveux central. Il prétend que « la phlorizine qui agit sur le bulbe d'abord en excitant, puis en paralysant les centres respiratoires et cardiaques peut agir aussi sur le centre glycogénique en l'excitant et en produisant les mêmes effets qu'une excitation mécanique. Cette hypothèse semble confirmée par la précoce apparition du sucre dans les urines des

animaux soumis à la phlorizine et l'indépendance de cette glycosurie vis-à-vis de l'alimentation ». Les expériences du professeur Lépine viennent démontrer d'une façon décisive le peu fondé de la théorie nerveuse. Lépine a démontré d'une façon irréfutable que la glycosurie phlorizique est absolument indépendante du système nerveux central. Il procède de la façon suivante : il sectionne la moelle à différentes hauteurs, à partir de la 5^e cervicale, chez dix chiens puis une demi-heure après il leur ingère dans l'estomac ou leur injecte sous la peau en solution alcaline 0 gr. 20 à 0 gr. 50 de phlorizine par kilogramme. Les chiens ont survécu plus de vingt-quatre heures. Chez tous la glycosurie a débuté dans les quatre heures consécutives à l'administration de la substance. Elle n'a pas paru notablement différer chez eux de celle que l'on observe chez les chiens sains après l'administration de la phlorizine, sauf en ceci que, la section de la moelle diminuait la diurèse, la quantité totale de glycose éliminée dans les 24 premières heures est moindre que chez les chiens n'ayant pas subi cette opération. Cette existence de la glycosurie malgré la section de la moelle chez des chiens soumis à l'administration de la phlorizine semble bien démontrer que le système nerveux central n'est pour rien dans la genèse du diabète phlorizique.

Théorie hépatique.

Une dernière hypothèse reste.

L'action de la phlorizine sur le foie. Elle agirait suivant deux modalités, soit qu'elle entraverait d'une façon passagère la fonction glycogénique de cet organe qui laisserait alors passer les sucres chariés par le sang de la veine-porte (glycosurie alimentaire) soit au contraire que la phlorizine activerait la transformation du glycogène hépatique en sucre.

Or, la glycosurie alimentaire n'existe pas dans l'intoxication phlorizique, car le sucre apparaît aussi bien chez les animaux à jeun que chez ceux qui sont nourris et la nature des aliments a peu ou pas d'influence sur la quantité de sucre excrété. Reste à examiner l'hypothèse d'une suractivité dans la transformation en glycose des réserves de glycogène, accumulées dans le foie, suractivité qui serait due à l'action directe de la phlorizine sur la glande hépatique. Contre cette théorie nous sommes obligés d'invoquer encore une fois l'absence d'hyperglycémie, phénomène que l'on constaterait fatalement si le foie, sous l'influence directe de la phlorizine, lançait dans le torrent circulatoire une plus grande quantité de glucose qu'il ne fait habituellement. On est arrivé d'ailleurs à provoquer la glycosurie phlorizique chez des animaux dont le foie avait été supprimé au point de vue fonctionnel par des ligatures ou par des injections caustiques dans le canal

cholédoque. Il ressort des expériences de Pick qu'une altération hépatique qui entraîne même la mort ne modifie pas l'intensité de la glycosurie phlorizique. D'où Pick conclut que le sucre éliminé à la suite de l'administration de phlorizine doit se former ailleurs que dans le foie. Les expériences de Pick et les conclusions qui en découlent ont été confirmées par Von Mering, Thiel et Langendorf.

Cependant Teissier et Rebattu dans une communication faite le 4 juillet 1910 à l'Académie des Sciences prétendent qu'il y a un étroit rapport entre le foie et le rein dans le phénomène de la glycosurie phlorizique. Ils admettent que la « symbiose hépatico-rénale » dans le mécanisme de ce phénomène, quoique encore inconnue et mystérieuse, est cependant indispensable.

Et parlant de la glycosurie phlorizique envisagée comme acte exclusivement rénal, voilà ce que ces auteurs écrivent :

« Les faits dont nous venons d'être témoins, depuis plus d'un an, nous obligent à formuler des réserves à cet égard : il nous a été facile en effet de constater avec notre assistant pour les travaux chimiques, le Dr Philippe; que chez certains tuberculeux à *rein pourtant absolument sain* (absence complète d'albumine pendant la vie, et absence de toute lésion rénale, macroscopique ou microscopique constatée après la mort) le phénomène de la glycosurie phlorizique peut complètement manquer. Ce qui nous conduisait nécessairement à chercher

la cause même du diabète phlorizique en dehors des dégénérescences exclusives de l'épithélium rénal, et à soupçonner dans l'espèce un trouble profond de l'état fonctionnel du foie. C'est ainsi que chaque fois que chez un tuberculeux à rein sain nous avons pu constater l'absence de toute glycosurie phlorizique nous avons trouvé en revanche des altérations hépatiques très avancées (sclérose ou dégénérescence graisseuse).

Et pour en conclure, Teissier ajoute, que pour que l'épithélium rénal fabrique du sucre sous l'influence de la phlorizine, il a besoin de se trouver en présence d'un glycogène de qualité spéciale en tout cas d'un glycogène fournie par un foie en état de fonctionnement régulier. D'où pour cet auteur, symbiose hépatico-rénale, dans la production de la glycosurie phlorizique.

Théorie rénale.

Des trois théories précédentes (théorie pancréatique, théorie nerveuse, théorie hépatique) aucun ne nous donne une explication satisfaisante de la glycosurie phlorizique. Par contre, un phénomène rénal déterminé par une action directe de la phlorizine sur le rein explique facilement cette glycosurie.

L'expérience de Zuntz (*Verhand. der physiol. Gesellschaft zu Berlin*, 1894-1895) est concluante et permet de saisir sur le fait l'action de la phlorizine sur le rein. Après avoir ouvert la vessie d'un chien

de petite taille, il introduit dans l'orifice de chacun des deux urètres une fine canule de verre. Puis il dénude l'une des artères rénales et avec une seringue de Pravaz y injecte une solution alcaline de phlorizine. En comparant les urines émises dans le même espace de temps par les deux uretères, il reconnaît que le sucre apparaît d'abord et en plus grande quantité dans l'urine provenant du rein injecté.

La conclusion de cette expérience s'impose, et la glycosurie nous apparaît bien comme l'effet d'une action locale de la phlorizine sur le rein. Une fois l'origine rénale de la glycosurie phlorizique prouvée, il reste à déterminer le rôle exact du rein dans la genèse de cette glycosurie. Ici encore, nous nous trouvons en présence d'opinions essentiellement divergentes. Les physiologistes allemands Von Mering, de Minkowski, de Rosenfeld, de Richter pensent que le sucre secrété n'est autre que le glucose du sang et considèrent le rein comme un filtre qui, sous l'action de la phlorizine cesserait momentanément de retenir le sucre sauguin. Les autres pensent que le rein élabore, avec des éléments empruntés au sang le glycose excréé (Lavene, Paderi). D'où deux théories :

1^o La théorie de l'élimination ;

2^o La théorie de l'élaboration.

a) *Théorie de l'élimination.* — C'est Von Mering qui constate le premier que la glycosurie phlorizique ne s'accompagne pas d'hyperglycémie comme

les autres formes du diabète. Il s'appuie sur la diminution légère de la glycémie après injection de phlorizine pour admettre que le sucre secrété provient du glucose préformé dans le sang. Chez trois chiens auxquels il avait administré des doses de phlorizine calculées à raison de 1 gramme par kilogramme d'animal, il prélève 50 centimètres cubes de sang dans la carotide, au moment où la glycosurie semblait être la plus intense. Les trois dosages lui donnent 90,95 et 82 centigrammes de sucre par litre de sang. Or, d'après cet auteur la quantité normale de glucose contenue dans 1 litre de sang de chien est de 1 gramme. Ainsi Von Mering n'hésite pas à conclure que « l'on peut constater des glycosuries parfois considérables sans hyperglycémie ».

Pourtant ces trois expériences qui ont servi de base à Von Mering et qui ont été confirmée par la plupart des expérimentateurs ne sont pas à l'abri de toute critique. Ce qu'on peut reprocher à cet auteur c'est d'avoir dosé le glucose seulement après administration de phlorizine et non pas avant et après.

Quinquaud et Minkowski reprennent des expériences de Von Mering en s'entourant de toutes les mesures de précautions et en éliminant autant que possible les causes d'erreur. Ils arrivent aux mêmes résultats. Hédon constate également de l'hypoglycémie consécutive à l'administration de la phlorizine. Delamare dans sa thèse a entrepris une série

de recherches dans le but de vérifier chez l'homme l'absence d'hyperglycémie après injection de phlorizine. Voilà ce que cet auteur expose :

« Dans chacun des cas nous avons procédé à deux dosages du sucre sanguin, l'un avant l'injection de phlorizine, l'autre en pleine période de glycosurie, et pour chacun de ces deux examens nous nous sommes placés autant que possible dans les mêmes conditions ». Sur les neuf expériences que l'auteur rapporte sept sont en concordance avec les travaux des auteurs précités. Sept fois sur neuf Delamare constate une diminution du glucose du sang après injection de phlorizine.

Tels sont les principaux arguments qui plaident en faveur de la théorie de l'élimination. Pour que cette élimination se fasse et surtout persiste il faut que l'organisme fabrique du sucre avec des éléments qui sont à sa disposition. Il met d'abord et surtout à contribution le glycogène et les substances hydrocarbonées ; à leur défaut il a recours à l'albumine, dont la combustion est mise en évidence par l'excès d'azote excrété, et enfin les graisses elles-mêmes semblent prendre part à cette glycogénèse forcée.

b) *Théorie de l'élaboration rénale.* — D'après cette théorie il faut admettre que le rein sous l'influence de la phlorizine fabrique du sucre avec des éléments empruntés au sang.

Ouchinsky est le premier physiologiste qui émette cette hypothèse, d'une façon d'ailleurs peu

explicite. Mais c'est Levène qui est premier à chercher par une série d'expériences fort ingénieuses, et à démontrer méthodiquement le rôle glyco-formateur de la glande rénale. Il compare la teneur en sucre d'échantillons de sang pris dans l'artère et dans la veine rénale pendant la glycosurie. Sur 9 expériences il trouve huit fois un chiffre plus élevé pour le sucre sanguin de la veine rénale et les résultats sont en contradiction avec la théorie de l'élimination et s'expliquent au contraire facilement par la formation de glycose dans le rein. Levène discute lui-même la possibilité de l'augmentation du sucre dans le sang veineux par suite de la perte d'eau au niveau du rein mais déclare n'avoir pas trouvé de relation entre la quantité d'urine éliminée et l'augmentation du sucre dans le sang veineux. Il fait ensuite un certain nombre de dosages du sucre contenu non plus dans le sang, mais dans le parenchyme rénal lui-même après action de la phlorizine. Dans tous les cas, il trouve une augmentation considérable du sucre rénal après injection et il en déduit que cet excès de sucre a été élaboré par le rein. Enfin, Levène pour en conclure admet que le rein dans la glycosurie phlorizique fabrique la glucose aux dépens des protéides.

Pederi, tout en considérant la glycosurie phlorizique comme un diabète nerveux est aussi d'avis que le sucre se forme au niveau des reins. Mais il s'écarte de Levène en lui refusant pour origine la décomposition des substances albuminoïdes. La

formation du sucre dans l'organisme serait due pour lui et pour Baldi non à des phénomènes analytiques mais à une sorte de synthèse comparable au travail accompli par le protoplasme de certains végétaux.

En 1897, Levène fait paraître un travail dans lequel il admet que l'action de la phlorizine n'est pas limitée au rein, mais qu'elle modifie la sécrétion d'un certain nombre de glandes, qui sous son influence élaborent du sucre. Les expériences ont été reprises et confirmées par Delamare. Cet auteur a pu démontrer que sous l'action de la phlorizine le sucre qui se trouvait en excès dans le lait était non du glucose mais du lactose. Il y aurait donc fabrication exagérée de lactose par la glande mammaire et en supposant que les autres glandes et en particulier les reins réagissent de la même façon à la phlorizine on se trouve amené à conclure avec Levène que les reins fabriquent en totalité ou en partie le sucre excrété dans la glycosurie phlorizique.

S'il est universellement admis que la glycosurie phlorizique est d'origine rénale, laquelle des deux théories (élaboration-élimination) faut-il invoquer pour expliquer le phénomène ?

Toutes les deux sont possibles. Toutes les deux présentent des arguments assez solides pour qu'elles puissent s'affronter sans que l'une d'elles soit obligée à céder le pas devant l'autre. Dans l'état actuel de nos connaissances il faut les admettre toutes les deux comme aussi plausibles l'une et l'autre mais sans avoir le droit de prendre parti pour l'une ou l'autre.

AUTRES SUBSTANCES AYANT LES MÊMES EFFETS PHYSIOLOGIQUES QUE LA PHLORIZINE

A côté de la phlorizine il existe certaines substances sous l'influence desquelles on peut observer un syndrome de glycosurie anhyperglycémique.

En premier lieu on peut citer :

Le sublimé, les sels d'urane (notamment le nitrate) ; les sels de chrome (et en particulier le bichromate de potasse). La cantharidine. Les injections intra-veineuses des solutions légèrement hypertoniques sucrées et salées, les extraits des tissus tels que le foie, les muscles et autres. Avec toutes ces substances on crée un véritable diabète rénal et non une glycosurie passagère, car une seule injection suffit pour déterminer une glycosurie persistant plusieurs jours (jusqu'à 11 avec le nitrate d'urane) et la répétition de la dose toxique permet d'entretenir cette glycosurie.

La glycosurie provoquée par le sublimé a été signalée en 1886 par Salkeowsky. Elle fut d'abord attribuée à un trouble de la glycogénie hépatique (Kunekel). Mais comme elle n'est pas précédée d'hyperglycémie on la rattache à une insuffisance rénale.

Elle se produit à condition d'introduire une très faible dose Schwoder, Kossel, Graf). En injectant dans les veines d'un lapin 3 milligrammes de sublimé on trouve dans l'urine 0.60 de sucre au bout de 8 heures et 3 heures plus tard 0.95.

La glycosurie consécutive aux injections de sels d'uranium observée dès 1851 par Lecomte a été attribuée tantôt à des troubles respiratoires (Lecomte, Woroschilsky) tantôt à des troubles hépatiques (Chittenden, Lambert). Les recherches de Frank établissent que le mécanisme est complexe. Si l'on injecte sous la peau d'un lapin 0.005 de nitrate d'uranium on voit la quantité de glucose contenu dans le plasma sanguin monter en 24 ou 48 heures à 1 gr. 30 et 1.38 par 1.000 et atteindre vers le 4^e jour 1.45 et même 1.85. L'hyperglycémie est indéniable mais la glycosurie débutant avant que le taux de sucre contenu dans le sang soit très élevé, on peut invoquer un élément rénal.

L'injection des chromates produit de la glycosurie comme l'a indiqué Véron en 1885, sans hyperglycémie marquée.

La glycosurie cantharidienne (Richter, 1889) est assez inconstante. Il faut procéder avec prudence. La dose de cantharidine ne doit pas dépasser 0,002 de façon à produire des troubles légers, les fortes doses ayant pour effet de diminuer la perméabilité rénale.

Avec des solutions salées on obtient les mêmes résultats.

Bock et Hoffman en injectant à un lapin dans une veine à la vitesse d'au moins 5 centimètres cubes par minute, une solution au chlorure de sodium à 40 pour 1000 c'est-à-dire à peine hypertonique, ont observé non seulement de la polyurie mais aussi de la glycosurie. La même expérience ayant été répétée par Küls a donné les mêmes résultats.

Avec les sels de magnésium on obtient des résultats encore plus probants. Tandis qu'avec les sels de potassium et surtout de calcium on a une action antagoniste.

Avec des injections intraveineuses de solutions sucrées légèrement hypertoniques on obtient des résultats identiques. Les expériences du professeur Lépine sont concluantes. Ayant injecté à une vingtaine de chiens une solution de glucose légèrement hypertonique, Lépine a constaté qu'en général au bout d'une heure le sucre du sang était au-dessous d'un gramme. Si on examine l'urine à partir de ce moment on constate que le plus souvent elle renferme du sucre.

Avec les extraits d'organes (foie, muscles) on obtient les mêmes résultats.

Glycosurie anhyperglycémique au cours de la grossesse.

On peut observer un syndrome de diabète rénal au cours de la grossesse et surtout vers la fin, et ceci en dehors de toute affection organique.

Cette glycosurie, il ne faut pas la confondre avec la lactosurie au cours de la grossesse, lactosurie dont la cause, comme l'ont bien vu Porcher et Commandeur tient à la résorption du lactose contenu dans les glandes mammaires turgides.

Chez neuf femmes sur dix au cours des derniers mois de leurs grossesses Frank a observé de la glycosurie (15 gr. de sucre urinaire) sans que le taux du sucre sanguin dépassât les limites de la normale.

Déjà en 1870, Blot avait fait la même remarque.

En 1873 Louvet trouve que 20 % des femmes enceintes ont du sucre dans les urines. En 1889 Ney, en 1898 Klein, en 1899 Charrin et Gauillemonat font les mêmes constatations.

En 1904, Commandeur et Porcher trouvent du sucre dans les urines des femmes enceintes dans une proportion de 100 %. En 1907, M. Bar trouve le sucre dans un 30 %.

Plus récemment ces constatations sont confirmées par plusieurs auteurs, qui à côté de la glycosurie ont trouvé une glycémie normale. D'ailleurs cette glycosurie qui se répète à chaque grossesse disparaît immédiatement après l'accouchement.

Chez les femmes en dehors de la grossesse il y a quelques jours avant les règles, une élimination du glucose (glycosurie menstruelle) il en est de même chez les animaux à l'époque du rut.

Finalement on peut observer de la glycosurie sans hyperglycémie chez des personnes atteintes des

maladies diathésiques (eczémateux, arthritiques, goutteux) et chez certains névropathes et hystériques. Chez ces derniers on peut voir des alternatives de glycosurie avec pollakiurie et d'anurie avec albuminurie.

ÉTUDE CLINIQUE DU DIABÈTE RÉNAL

Avant d'aborder l'étude analytique du diabète rénal nous pouvons prétendre qu'actuellement une notion est bien acquise.

Le syndrome connu sous le nom de diabète rénal est un acte *exclusivement rénal*.

Les physiologistes et les cliniciens sont presque unanimes à admettre et reconnaître le bien fondé de cette origine.

Mais comment doit-il être conçu ce syndrome ?
Quelle en est la fréquence ?

Quelle en est la pathogénie et le pronostic ?

SYMPTOMATOLOGIE

Ce syndrome est essentiellement caractérisé par les signes suivants, qui seulement lorsqu'ils existent au complet permettent de porter le diagnostic de diabète rénal.

A savoir :

- a) Glycémie normale ou inférieure à la normale ;
- b) Glycémie non influencée anormalement par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée ;
- c) Glycosurie en général modérée mais qui peut atteindre souvent des taux assez élevés ;
- d) Glycosurie non influencée par un régime dans lequel les hydrates de carbone entrent en faible proportion ou pas du tout, et non augmentée malgré une alimentation riche ou amylacés.

La normoglycémie ou l'hypoglycémie coïncidant avec de la glycosurie constitue le symptôme fondamental pathognomonique du diabète rénal, ainsi que le démontrent toutes les observations irréfutables publiées jusqu'à ce jour.

Cette normoglycémie ne doit pas être influencée par la quantité d'hydrates de carbone ingérés. Elle ne doit pas varier que dans les limites dites physiologiques.

La glycosurie doit être modérée, rarement au-dessus de 20 grammes par litre bien qu'il existe des observations comme celle de M. March où le sujet éliminait 15 à 122 grammes de glucose par jour sans présenter aucun trouble dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Il doit y avoir indépendance entre la glycosurie et la quantité d'hydrates de carbone ingérés. Cette observation fut établie dès le premier cas publié par Klemperer et vérifiée depuis lors dans la plupart des cas de diabète rénal incontestable. Pourtant sur ce point tous les auteurs ne sont pas d'accord. Certaines observations de Luthy, Maunyn, Waillaud et M. Labbé auraient tendance à démontrer que cette glycosurie dépendrait en partie de la quantité d'hydrates de carbone ingérés.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée doit être identique à celle des sujets normaux.

Enfin l'absence des signes cliniques classiques du diabète sucré avec glycosurie permanente constitue le dernier grand symptôme du diabète rénal.

FRÉQUENCE

Ainsi compris ce syndrome est relativement rare. Certains auteurs, nient même son existence et prétendent qu'il n'y a pas lieu d'individualiser réellement en clinique, un syndrome de diabète rénal.

Sans aller jusqu'au point de refuser de reconnaître l'authenticité du diabète rénal, et sa réelle existence en clinique, nous prétendons que :

a) Les observations suffisamment précises pour démontrer l'existence des glycosuries rénales pures ne sont pas très nombreuses.

b) Qu'un certain nombre de ces glycosuries passent inaperçues, étant donné le peu des troubles appréciables, et le peu des perturbations qu'elles entraînent dans les divers fonctionnements de l'économie.

PATHOGÉNIE

Le point le plus obscur réside dans la pathogénie du diabète rénal.

On a proposé pour expliquer ce syndrome des théories multiples.

Bien des hypothèses ont été émises.

Leur multiplicité prouve assez éloquemment combien ces faits sont loin d'avoir reçu une explication satisfaisante. Si tous les auteurs sont d'accord pour considérer que le diabète rénal résulte d'un simple abaissement de la limite de la résistance opposée par le rein au passage du glucose dans l'urine la pathogénie de cette hyperperméabilité n'en reste pas moins obscure.

Etant donné que le mécanisme intime de l'élimination rénale ne nous est connu que d'une façon imparfaite c'est dans cette voie qu'il faut chercher pour prétendre et espérer un jour donner une explication irréfutable de la pathogénie du diabète rénal.

Actuellement parmi les théories les plus acceptables on peut citer :

a) *L'influence de l'hérédité.* — Deux individus atteints de glycosurie rénale savaient que leur frère

avait été diabétique. Sur dix malades de Salomon cinq appartenait à deux familles.

b) *Le rôle des toxines intestinales.* — Certains auteurs prétendent que les toxines intestinales jouent vis-à-vis du rein un rôle analogue à l'influence réflexe de l'action de la phlorizine. W. Gröncke estime que les protéines et leurs produits de dédoublement, exercent chez ces malades une action irritante sur la cellule rénale qui provoquerait la glycosurie. On verrait alors celle-ci cesser par l'administration d'un régime assez riche en féculents et pauvre de protéines et au contraire apparaître avec un régime riche en albumines.

Le Professeur Mariano Castex (de Buénos-Aires) attribue un rôle important aux toxines et surtout aux parasites intestinaux et à l'acidose, dans la genèse du diabète rénal. D'après ses recherches il en résulterait que le parasitisme intestinal serait souvent à l'origine du diabète rénal.

« Dans tous nos cas (de diabète rénal) nous dit le Professeur M. Castex le point capital est le rapport constant qui existe entre le régime albuminoïde et l'apparition de l'exagération de la glycosurie. Nous ne croyons pas cependant que les albuminoïdes agissent sur le rein, comme le prétend Gröncke. Pour nous ce sont les toxines enterogènes qui sont la cause de la glycosurie. »

Nous attribuons une part importante dans la genèse de la toxémie intestinale aux parasites de l'intestin, des protozoaires pour la plupart constatés

chez grand nombre de nos malades. Chez les uns, il s'agissait de l'*Entamoeba histolytica*, chez les autres de *Lambliia intestinales*, de *Ghilomastex Mesnili* ou de *Blastocystis hominis*. Ayant soumis les malades à un régime et une méditation appropriés, ayant c'est-à-dire débarrassé le malade du parasitisme et de l'infection intestinale nous avons vu la glycosurie anhyperglycémique diminuer pour disparaître par la suite définitivement.

c) *L'insuffisance parathyroïdienne*. — Pour Cammidge cette glycosurie sans hyperglycémie aurait une toute autre origine.

Cet auteur met en cause l'insuffisance parathyroïdienne et l'hypocalcémie qui en résulte.

Nous connaissons actuellement que les différentes humeurs de l'organisme présentent un certain pH et qu'il existe en outre un état de pH cellulaire.

Or par suite de l'insuffisance parathyroïdienne il se produit de l'hypocalcémie qui entraîne comme conséquence la modification de l'état du pH cellulaire rénal en faisant varier sa perméabilité.

De cette façon le rein deviendrait perméable au glucose quand la proportion du calcium dans le sang tomberait au-dessous de 0,005 pour cent.

Cammidge aurait vu le syndrome disparaître après administration de calcium et de parathyroïde.

d) *Pour Ambard et Chabanier* : il s'agirait d'une glycémie critique, c'est-à-dire d'un taux de glucose sanguin déterminé et plus élevé que normalement pour assurer le métabolisme normal des H. de C.

En plus pour ces deux auteurs il y aurait un seuil mobile très variant suivant les différents sujets.

e) Lépine admet une libération du sucre virtuel, une association de combinaisons que le glucose pourrait contracter avec les lecithines, les albumines ou les nucléo-protéides, et un défaut de résorption du sucre normalement excrété par les glomérules.

f) Enfin le Professeur Roger prétend et à juste titre que le véritable problème de l'étiologie du diabète rénal consiste à rechercher si la glycosurie n'est pas en rapport avec une insuffisance rénale, et si alors même qu'elle constitue un symptôme isolé elle ne s'accompagne pas de troubles fonctionnels plus ou moins latents. A l'appui de cette hypothèse il rapporte, ainsi que Roque et Chalié, quelques observations assez démonstratives.

Il s'agit des malades ayant été quelque temps auparavant atteints de néphrite aiguë, ou ayant eu une légère insuffisance rénale. Brusquement ces malades, et au cours d'une nouvelle manifestation rénale, présentèrent un syndrome de diabète rénal. Après la rémission des symptômes aigus, l'élimination de l'urée et des chlorures n'étant pas normale et la glycosurie anhyperglycémique persistante, on peut admettre une néphrite parcellaire permettant en certains points une filtration du glucose. Parmi les observations du Professeur Roger, on peut citer la suivante :

« Homme de 41 ans dont les urines étaient forte-

ment albumineuses et dont les tissus étaient infiltrés d'une abondante sérosité.

« Au cours de cette néphrite hydrôpigène une glycosurie se développa, glycosurie persistante sans hyperglycémie. Les dosages donnèrent 5 à 9 gr. d'albumine et 7 gr. 4 de glucose pour 1.000 dans les urines. La proportion de glucose était de 0,71 pour 1.000 dans le sang et 0,70 dans le liquide de l'œdème. La similitude de ces deux derniers chiffres est intéressante. Le sucre a filtré avec de l'eau dans le tissu conjonctif conservant le même rapport que dans le sang.

Comme on peut s'en rendre compte dans cette observation, la glycosurie anhyperglycémique est manifeste puisque pour 7 gr. 4 de glucose urinaire on trouvait une glycémie légèrement inférieure à la normale (0,71 pour 1.000 au lieu de 0,90 pour 1.000). Cette glycosurie se développa au cours d'une néphrite. Donc l'intégrité de l'élément rénal joue un rôle des plus importants. Les manifestations rénales dans cette observation sont évidentes puisqu'on trouvait une albuminurie de 5 à 9 gr. par litre. Le plus souvent ces manifestations sont loin d'être aussi apparentes, il faut aller à leur recherche.

Le Professeur Roger fait remarquer qu'il serait très intéressant de poursuivre des recherches systématiques sur la coexistence de l'albuminurie, c'est-à-dire des petites lésions rénales et de la glycosurie.

PRONOSTIC

Le grand intérêt du diagnostic du diabète rénal vient de ce que son pronostic est essentiellement différent du diabète vrai. Ce dernier survenant chez des sujets jeunes est une maladie toujours grave et souvent fatale. Au contraire le diabète rénal ne se présente que comme une infirmité bénigne et sans retentissement appréciable sur l'état général. Aussi, Salomon a-t-il donné le nom de « diabète innocent » à cette affection. Après Salomon, Graham de son côté a insisté à juste titre sur cette question de pronostic.

Au contraire certains auteurs ne veulent pas accorder au diabète rénal un caractère de bénignité permanente. Et d'après eux non seulement cette bénignité n'est qu'apparente mais au contraire le pronostic serait à réserver, car bien des diabètes rénaux ne seraient que des diabètes vrais.

Von Noorden et Lauritzen ont soutenu qu'à son début le diabète infantile, dont l'évolution grave est bien connue, se présente comme un diabète rénal. D'autres confondent la forme bénigne du diabète vrai avec le diabète rénal. Leur erreur tient, comme l'explique M. Labbé, à ce qu'ils considèrent la glycémie normale sans glycosurie trouvée chez le dia-

bétique à jeun, comme l'indice d'un diabète rénal alors que c'est la coïncidence de la glycémie normale et de la glycosurie qui caractérise le diabète rénal. Si l'on a cru parfois voir le diabète rénal se transformer en un diabète vrai, c'est que l'on avait fait à tort le diagnostic de diabète rénal ; car cette évolution de la glycosurie anhyperglycémique au diabète vrai est rare, voire même inexistante et pratiquement il n'existe pas d'observation de diabète rénal pur ayant évolué vers le diabète vrai.

Au contraire, il existe de nombreux cas de diabète rénal, dans la littérature médicale, qui ont été suivis pendant de longues années sans présenter à aucun moment la moindre tendance à l'aggravation. Parmi ces cas nous pouvons citer ceux de : Mariano Castex, Carrod, Bailey, Strause, Cammidge, Professeur Roger, M. Marcel Labbé. Dans notre troisième observation la glycosurie a été découverte à l'âge de six ans ; jusqu'à l'âge de 20 ans la malade (?) n'a pas cessé de se développer normalement et d'offrir un état de santé qui, à part cette glycosurie, peut être considéré comme parfait.

Si le diabète rénal est bien distinct du diabète vrai, cela n'exclue point que les deux syndromes puissent s'associer.

Dans le mécanisme de la glycosurie, Lépine a fait ressortir l'intervention du facteur perméabilité rénale.

Après Lépine, Ambard et Chabanier ont repris cette notion et ont essayé, par l'emploi d'une for-

mule mathématique, de calculer le seuil rénal du glucose chez les diabétiques. Et pour cela ils admettent un « seuil mobile » et une perméabilité rénale essentiellement différents chez les différents malades.

Voici ce que Marcel Labbé écrit à propos de cette méthode.

« Ce n'est ni par une formule mathématique reposant sur des bases artificielles, ni par un procédé aussi rudimentaire que la relation entre la glycémie à jeun et la glycosurie nyctimérale qu'on peut apprécier le degré de la perméabilité rénale au glucose ; nous n'avons pour déterminer celui-ci qu'un moyen, c'est la recherche expérimentale directe qui consiste à mesurer, au cours d'une épreuve d'hyperglycémie le taux du sucre sanguin correspondant à l'apparition et à la disparition du sucre urinaire. Quand on s'applique à cette recherche on s'aperçoit que le seuil du glucose n'est pas aussi variable, n'est pas aussi souvent anormal que le feraient croire les observations de M. Chabanier. »

Et pour en finir, Marcel Labbé écrit :

« ... il est probable que le degré de la perméabilité rénale intervient dans le déterminisme du taux de la glycosurie, il est probable qu'il y a des diabètes avec perméabilité rénale exagérée, comme il y en a avec perméabilité diminuée, généralement par le fait de l'association avec une néphrite chronique... Les épreuves d'hyperglycémie provoquée nous ont montré que le diabète rénal est rarement associé au diabète vrai. »

TRAITEMENT

En terminant nous consacrons quelques lignes au traitement du diabète rénal.

Existe-t-il un traitement spécifique de cette affection ?

Non.

Et cependant différentes tentatives de thérapeutique ont été faites : mais en raison de la multiplicité des conceptions qui continuent toujours à régner sur l'étiologie et la pathogénie si obscures de cette affection, le désaccord le plus complet existe sur le traitement de la maladie.

De tout ce que nous avons dit précédemment une notion en découle.

Il ne faut pas soumettre le malade à un sévère régime antidiabétique. Au contraire il faut réduire les viandes et les graisses, et les remplacer par des hydro-carbonés.

Il faut surveiller le foie.

Marcel Labbé propose de traiter cette affection par des injections intraveineuses de chlorure de calcium, car celui-ci est l'antagoniste du chlorure de sodium qui favorise le développement de la glycosurie .

Cambridge se basant sur sa conception particulière sur la pathogénie de l'affection, recommande la calciothérapie parathyroïdienne, sans réduire en quoi que ce soit le régime.

M. M. Castex, considérant l'intoxication intestinale et l'acidose avec ou sans parasitose comme cause fréquente du diabète rénal, préconise la désinfection intestinale, la lutte contre les parasites intestinaux et un régime pauvre en matières albuminoïdes et riche en hydrocarbonés.

OBSERVATIONS

C'est en 1895 pour la première fois que le Professeur Lépine publiait une note dans la *Semaine médicale* où il insistait sur le rôle du rein dans la glycosurie et sur l'indépendance de celle-ci dans certains cas par rapport à la glycémie.

L'année suivante (1896) Klemperer donnait le nom de diabète rénal aux glycosuries normoglycémiques et publiait le cas suivant :

« Il s'agissait d'un vieux brightique dont l'urine renfermait 3 gr. 5 pour 100 de sucre. La glycémie était normale et n'augmentait pas sensiblement par l'ingestion de sucre et de pain. »

Par la suite, d'assez nombreux travaux ont vulgarisé la connaissance du diabète rénal. En 1903 le Professeur Debove publiait dans la *Presse médicale* un cas fort détaillé :

OBSERVATION I

(Professeur Debove)

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 19 ans environ.

Antécédents héréditaires. — Père âgé de soixante ans

bien portant en dehors des quelques petites crises de dyspnée asthmatiforme. Mère bien portante. Deux oncles diabétiques.

Antécédents collatéraux. — Un frère en bonne santé.

Antécédents personnels. — Cette jeune fille est née à terme, a été nourrie à la campagne et a fait une rougeole survenue à l'âge de 4 ans. Son enfance s'est écoulée sans encombre. Sa menstruation survint à 13 ans. Les règles furent faciles et régulières. C'est à l'âge de 15 ans, c'est-à-dire au commencement de l'année 1899, que l'on peut faire remonter le début de sa maladie actuelle.

Après quelques mois de vie active à Paris elle se mit à ressentir une fatigue progressive, de la faiblesse, des douleurs lombaires et dut retourner chez elle.

Deux ans après survinrent de vagues troubles de la santé générale, de l'asthénie et de l'aménorrhée. Puis l'année dernière la soif devint vive et continuelle. En plus une constipation opiniâtre se déclara.

C'est alors qu'on a eu l'idée d'examiner les urines et on y reconnut la présence du sucre à la dose de 125 gr. par litre, et comme la malade urinait 4 ou 5 litres elle éliminait chaque jour au moins 500 gr. de glucose.

L'année dernière l'état général s'aggrava sous l'influence d'un choc moral. C'est alors, et dans ces conditions, que la malade entra dans notre service.

Actuellement elle a un aspect général assez satisfaisant. Elle se plaint seulement d'être assez fatiguée, elle est très nerveuse.

Sa soif est vive. La polyphagie n'est pas très marquée. La langue est rouge vif et un peu sèche. Il n'y a pourtant pas de

stomatite. Les dents sont en mauvais état mais elles ne sont ni déchaussées ni branlantes. Le ventre est ballonné. Il y a de la constipation.

Il existe en outre quelques petits troubles nerveux. Des réflexes tendineux sont presque abolis. La malade se plaint de douleurs en ceinture.

Elle a de l'hyperesthésie dans les régions mammaires et ovariennes, et présente des troubles de la vision. Elle est très émotive, pleurant très facilement. Le syndrome urinaire du diabète est au complet. Il y a à la fois polyurie, glycosurie et azoturie. La polyurie est de 4 litres d'urines par 24 heures. La quantité de sucre est de 72 gr. 50 soit 290 gr. par jour.

La quantité diurée exercée est de 36 gr. en 24 h. Enfin il y a des traces d'albumine.

Les dosages du sucre du sang pratiqués par M. An. Jouvét, chef de laboratoire ont relevé un taux de glucose normal. Les dosages ont été pratiqués à plusieurs reprises, tantôt avant, tantôt après les repas et n'ont jamais relevé une hyperglycémie appréciable.

On y trouvait une glycémie aux environs de 1 gr. 80 par litre.

Il s'agit donc bien d'un diabète sans hyperglycémie, d'un diabète dit, rénal, parce que le sucre semble, ajoute le professeur Debove, se former dans le rein.

OBSERVATION II

(Prof. G. Roque et J. Chaliér).

Joseph C..., quarante cinq ans, manoeuvre, entre le 15 janvier 1912 à l'Hôtel-Dieu, dans la clinique du Professeur

C. Roque pour un œdème léger des membres inférieurs de la céphalée, des vertiges peu accentués, des troubles visuels une tendance aux étourdissements et une douleur vague qui est plutôt une sensation de pesanteur dans la région lombaire.

Rien de notable dans ses antécédents héréditaires.

Personnellement pas de maladies dans l'enfance. Il accomplit son service militaire pendant trente quatre mois en Tunisie, C'est alors qu'il contracta un paludisme grave : chaque année pendant les quatre mois d'été il avait un accès quotidien, il fut réformé pour une anémie palustre.

Il eut aussi le scorbut.

En Tunisie également le malade se livra à des excès alcooliques, buvant 3 à 4 litres de vin par jour et surtout une quantité considérable d'absinthe de 1/4 à 1/2 litre par jour.

Depuis 14 ans il a été hospitalisé huit fois.

C'était toujours dans les mêmes conditions, parce que à la suite d'une beuverie un peu plus copieuse que d'habitude, il présentait de l'œdème des membres inférieurs, des douleurs lombaires, et chaque fois de l'albuminurie.

L'œdème du cou de pied, des jambes et des paupières disparaissait en quelques jours sous l'influence du repos et du régime. Au bout de 6 à 8 semaines, il reprenait son travail sortant toujours de l'hôpital polyurique mais sans albuminurie.

Il y a six ans un symptôme nouveau fut constaté par un médecin ; la glycosurie. Elle fut légère, ne dépassa pas 2 à 3 gr. et ne dura qu'une quinzaine de jours, depuis elle a été constaté à chaque hospitalisation.

Un interrogatoire minutieux permet de relever les détails

suivants : presque continuellement le malade souffre un peu de douleurs lombaires accrues par les efforts. Il n'a jamais éprouvé de fourmillement, de crampes, de sensation de doigt mort, de cryesthésie. L'été dernier il eut une épistaxis de peu d'abondance survenue pendant la nuit.

Un seul trouble est constant et a été relevé à chaque hospitalisation, c'est la polyurie. Elle paraît persistante et oscille autour de 4 litres à 4 litres et demi.

La céphalée, les troubles visuels, les mouches volantes les vertiges se sont manifestés depuis deux ans.

A l'entrée on constate un léger œdème pré tibial, pas de bouffissure du visage, pas d'épanchement des séreuses. Les urines renferment de l'albumine et une faible quantité de sucre ne dépassant pas 2 gr. par litre. La glycosurie est normale 0,90 pour cent.

Le cœur est normal. Pas de bruit de galop.

Les artères sont souples. La tension est diminuée. L'examen des divers viscères et du système nerveux est absolument négatif.

Il n'y a pas de stomatite, pas de gingivite, pas de chute de dents.

10 février 1912. — Pendant les premières semaines qui ont suivi son hospitalisation le malade a été mis au régime lacté. Sous l'influence de ce régime et du repos l'albuminurie a cédé. La glycosurie a été encore plus transitoire. Les urines ont toujours été pâles, claires et abondantes (4 l. 300 à 4 l. 500 par jour).

20 avril 1912. — On ne note rien de nouveau, l'albuminurie et la glycosurie font défaut. Le taux des urines est moins élevé que précédemment.

3 juin 1912. — A la suite d'un écart de régime et de quelques libérations auxquelles se livra le malade l'albuminurie est revenue. Pas de glycosurie.

14 juin 1912. Plus d'albumine.

18 juin 1912. — On injecte au malade de la phlorizine; la glycosurie ainsi obtenue est presque nulle (ébauche de réaction une heure et demie après l'injection).

19 juin. — La glycosurie alimentaire n'est pas obtenue malgré l'ingestion de 200 gr. de sirop de sucre.

A partir du 26 juin on donne jusqu'au 3 juillet 3 gr. de théobromine par jour. Le taux des urines n'augmente pas notablement. Il est de 2 litres environ. Le 29 juin réapparition de l'albuminurie qui persistera jusqu'au 6 juillet avec des variations d'intensité d'un jour à l'autre. Mais on ne relève pas de glucose.

A la date du 11 juillet on est contraint de lui signer sa carte de sortie pour indiscipline.

Examens de laboratoire (Boulud).

Urines du 22 janvier 1912 :

Volume		4.500
Densité.....	1.011	
Résidu à 100°.....	16	72
Acidité SO_4H^2	0.29	1.305
Urée	6.80	30.60
Azote total.....	3.50	16.20
Ammoniaque	0.19	0.855
Coefficient azoturique ...	86	
P_2O_5	0.37	1.655
NaCl	3.70	16.65
Albumine	présence	
Sucre	2 gr.	9 gr.

Δ	0,60
$\frac{\Delta V}{P}$	4.650
$\frac{\delta V}{P}$	2.900
$\frac{\Delta}{\delta}$	1.58
Urée	42
Résidu NaCl	24
Résidu AzH^3	5
Az. tot.	10
P^2O^5	
Az. tot.	

Urines du 3 juin 1912 :

Volume		3,500
Densité	1.011	
Résidu à 100°	15	52.25
Acidité en SO^4H^2	0.82	2.17
Urée	8.64	25.24
Azote total	3.90	13.65
Ammoniaque	0.21	0.735
Coeff. azoturique	78	
P^2O^5	0.95	3.325
NaCl	4.50	15.75
Albumine	présence	
Sucre	0	
Δ	0.85	
$\frac{\Delta V}{P}$	3.880	
$\frac{\delta V}{P}$	2.140	
$\frac{\Delta}{\delta}$	1,73	

Urée	
Résidu	44
NaCl	
Résidu	30

Sucre du sang : 0.90 par litre.

Chlorurie expérimentale 14 juin : n'a pu être faite dans de bonnes conditions aussi ne faut-il tenir aucun compte du résultat négatif obtenu.

Glycosurie phlorizique : 18 juin : une heure et demie après, réaction extrêmement légère.

Glycosurie alimentaire : 19 juin : l'ingestion de 200 grammes de sirop de sucre ne provoque pas de glycosurie.

Discussion de l'observation

Le malade se présente comme ancien paludéen et alcoolique avéré, qui depuis quatorze ans présente constamment de la polyurie, et à titre épisodique de la glycosurie et de l'albuminurie. Dès lors il est tantôt considéré comme un diabétique tantôt comme un albuminurique. Mais toujours quelques semaines de repos et de régime suffisent pour le remettre sur pied et il part apparemment guéri, n'ayant plus ni sucre, ni albumine mais restant polyurique.

Il n'est pas douteux que chez notre malade le paludisme et l'alcoolisme n'aient produit des lésions rénales mais il s'agit seulement de néphrite parcelulaire habituellement latente. En effet le cœur n'est le siège d'aucune hypertrophie ; on ne relève pas de galop ; les artères sont souples, la tension artérielle est même au-dessous de la normale. La lec-

ture des analyses d'urine indique pour toute anomalie une polyurie exagérée ; de l'albuminurie et de la glycosurie d'ailleurs inconstantes.

Sinon on affirmerait un excellent fonctionnement du rein. Le coefficient azoturique est normal ou voisin de la normale ; les cryoscopies sont bonnes et témoignent qu'il n'y a pas d'imperméabilité rénale. L'élimination de l'urée et des chlorures s'effectue quotidiennement à peu près au taux habituel. Le chiffre de l'ammoniaque urinaire est restreint. Aucun cylindre n'a jamais été constaté.

En somme un seul trouble est constant : la polyurie qui apparaît à l'occasion d'un surmenage rénal excessif pour disparaître ensuite sous l'influence du repos et du régime. Le rein est donc malade à n'en pas douter, mais il n'est que partiellement lésé fonctionnant bien tant que cet homme ne fait pas d'excès. Mais c'est un rein en état de mioprahie fonctionnelle, et quand le malade l'irrite par l'alcool, il voit s'ajouter à sa polyurie habituelle, tantôt de l'albuminurie passagère, tantôt de la glycosurie transitoire, tantôt les deux à la fois.

Quand par intermittences ce rein laisse passer le sucre la glycosurie augmente. Mais jamais il ne s'est agi d'une forte glycosurie : 2 grammes par litre environ.

Or, cette élimination du sucre ne répond pas à une exagération passagère de la glycémie, les dosages en font foi, le taux du sucre de sang reste normal (0,90 par litre). Nous n'avons pas à faire ici au diabète vrai. Le malade est essentiellement un

rénal qui évolue lentement vers une néphrite. Il a un rein irritable et constamment irrité très perméable qui laisse par instant filtrer de l'albumine et par instants du sucre, quelquefois les deux substances simultanément.

La glycosurie phlorizique s'est montrée presque négative.

La glycosurie alimentaire complètement absente.

On peut, croyons-nous, affirmer ici l'élément rénal de la glycosurie et dès lors prononcer le mot *de diabète rénal*.

OBSERVATION III

(Prof. M. Labbé)

Mlle C... à l'âge de 6 ans, à la suite d'une scarlatine fruste, présente dans l'urine des traces d'albumine et quelques grammes de glucose. Durant un régime lacté de six semaines, la glycosurie se maintient entre 2 et 10 grammes par jour et l'albuminurie persiste à la dose de 0 gr 18, avec un régime sévère sans hydrocarbonés, la glycosurie persiste au même taux. L'année suivante pendant une cure à Vittel elle s'abaisse à 2 gr. Deux ans après à l'occasion d'une poussée de tuberculose pulmonaire la glycosurie s'accompagne d'un peu d'acidose, une cure de bains de soleil améliore l'état général, abaisse la glycosurie et fait disparaître l'acétonurie.

Au moment de la puberté se produisent des crises de vomissement avec acidose. Depuis lors quelque soit le régime, la glycosurie s'est maintenue aux environs de 12 gr.

et l'albuminurie à 0 gr 30. A l'âge de 16 ans la malade mesure 1 m 80 de taille et pèse 65 kilogrammes. Il n'y a aucun symptôme d'hyperglycémie, pas de soif, pas de polyurie, pas de fatigue. La digestion est bonne, le sommeil est parfait. Il n'y a ni troubles de caractère, ni céphalée, ni troubles visuels, ni somnolence, la vue est bonne, les dents sont saines ; les réflexes rotuliens sont normaux. Dans les antécédents on ne peut noter qu'une grand'mère paternelle diabétique. La malade a deux frères, dont un est aussi de grande taille et mesure 1 m 80 à quinze ans. Pas de syphilis.

Pour écarter l'hypothèse d'une altération de l'hypophyse à laquelle faisait songer la haute taille de la jeune fille une radiographie de la selle turcique a été faite, qui fit apparaître cette région normale.

La jeune fille est mise en observation. Avec un régime mixte comportant 180 gr. d'HC, les urines dont la quantité est d'un litre contiennent 15 gr. de glucose, 0 gr. 27 d'albumine pas d'acétone, pas de cylindres. Deux autres analyses faites à quelques mois de distance, montrent des doses progressives de glucose (32 gr. et 44 gr.) et d'albumine (0 gr. 55 et 0 gr. 75) en même temps que des indices d'insuffisance fonctionnelle du foie, il y a de la cholestase, de l'urobilinurie, et une légère acido-aminurie.

Cependant l'état général reste excellent. Mlle C... engraisse et ne présente toujours aucun symptôme de diabète ni de néphrite. Quatre mois après la précédente analyse on constatait une disparition des signes d'insuffisance hépatique, une diminution de l'albuminurie (0 gr. 10) et de la glycosurie (16 gr.) mais une persistance de ces deux ano-

malies. L'étude des conditions dans lesquelles se produisent l'albuminurie et la glycosurie a décelé les faits très intéressants. L'albuminurie est nettement influencée par l'orthostatisme et ne l'est point par l'alimentation. Dans la position couchée soit à jeun soit après un repas de midi il y a albuminurie. Les urines ne contiennent pas de cylindres, il n'y a pas d'hypertension artérielle, pas de bruit de galop cardiaque, pas d'œdèmes. Cependant l'élimination provoquée du bleu de métylène a décelé un trouble fonctionnel du rein : l'élimination du bleu a commencé rapidement une demi-heure après l'injection sous-cutanée des 5 centigrammes mais elle s'est prolongée six jours.

La glycosurie est permanente, elle se produit même à jeun. Quand on étudie son évolution en rapport avec la station et avec l'alimentation on voit que la quantité de sucre excrété augmente après le repas et que la concentration du glucose dans l'urine augmente dans la station debout.

La glycémie mesurée le matin à jeun par la méthode de Bang est de 0 gr. 80 pour 1000. Quand on fait ingérer à la malade 45 gr. de glucose pur la glycémie s'élève légèrement atteint 0 gr. 89 au bout de deux heures et demie, puis retombe à 0 gr. 81 après 4 heures. La réaction hyperglycémique est identique à celle qu'on a chez les sujets normaux : elle est tout à fait différente de celle qu'on obtient chez les diabétiques. La même épreuve d'hyperglycémie alimentaire refaite quelques mois plus tard a donné des résultats identiques : de 0 gr. 78 à jeun, la glycémie est montée en une heure 1 gr. 01 ; elle est retombée à 0 gr. 70 au bout de trois heures et demie. En même temps le taux de la glycosurie qui était à jeun 10 gr. 36 par 1000 monte deux heures après

l'injection du glucose à 31 gr. par 1000 et redescend au bout de trois heures et demie à 10 gr. 50 par. 1000.

Discussion de l'observation

La malade se présente comme glucosurique. Il s'agit d'une glucosurie permanente atteignant un taux assez élevé (jusqu'à 44 gr. par jour) Cette glycosurie est légèrement influencée par l'alimentation, et l'orthostratisme, et ne s'accompagne pas d'hyperglycémie, ni des symptômes habituels du diabète sucré. Cette glycosurie est associée à une albuminurie osthostotique, sans symptôme de néphrite, l'épreuve du bleu de méthylène a décelé un certain trouble de la perméabilité rénale. Il existe enfin quelques troubles fonctionnels du foie décelé seulement par l'analyse des urines et qui ont disparu au bout de quelques mois. L'état général est bon, le sujet ne se ressent nullement de cette glycosurie et de cette albuminurie.

Nous pouvons donc faire rentrer ce fait dans le cadre du diabète rénal caractérisé essentiellement par un excès de la perméabilité rénale au glucose.

Dans le cas présent il faut remarquer la longue durée de cette glycosurie. Elle avait débuté ou du moins avait été découverte à l'âge de six ans, elle existait encore à dix-sept ans, sans être modifiée. On signale même des durées de 8 ans et 16 ans. Dans certains cas il est permis de se demander si cette perméabilité au glucose n'est point congéni-

tale et si elle n'accompagne point le sujet durant toute sa vie.

Comme on peut s'en rendre compte l'affection n'a pas retentit dangereusement sur l'état général comme le ferait un véritable diabète. Elle n'a point empêché notre malade de grandir et de prendre du poids.

On ne constate aucun des symptômes du diabète sucré, ce qui se comprend, puisque ces symptômes sont sous la dépendance de l'hyperglycémie et que celle ci fait ici constamment défaut. Le grand intérêt du diagnostic, fondé sur le dosage du sucre sanguin, vient de ce que le pronostic du diabète rénal est essentiellement différent de celui du diabète sucré. Graham a insisté, à juste titre, sur cette question du pronostic et montré l'intérêt qu'elle peut avoir pour les compagnies d'assurances sur la vie.

Chez notre malade la glycosurie augmentait après les repas. C'est peut-être la seule anomalie de ce cas. Car de ce que nous avons dit précédemment la glycosurie doit être indépendante de l'alimentation.

Klemperer et après lui Pachon, Galambos, Salomon et d'autres auteurs ont soutenu cette indépendance de la glycosurie à la suite d'un repas riche en H. C. Marcel Labbé ne partage pas cet avis. Il prétend que l'influence de l'alimentation pour moins nette qu'elle soit que dans le diabète ordinaire elle ne se fait cependant pas moins sentir.

Il en est de même, d'après cet auteur, de l'action

des repas ou de l'ingestion du sucre sur la glycémie.

Nous prétendons cependant que dans le diabète rénal pur, glycosurie et glycémie doivent rester indifférentes à l'ingestion d'hydro-carbones.

OBSERVATION IV

(Professeur Mariano Castex de Buénos-Aires.

S. D..., 28 ans, fut admis dans notre service, le 25 mars 1924, il avait contracté la syphilis à 24 ans, il avait été traité périodiquement de façon sérieuse. La maladie actuelle commença deux mois avant son entrée dans le service par des douleurs à l'épigastre et dans la fosse iliaque droite, ces dernières assez faibles, de la céphalée, des nausées et des vomissements.

L'examen clinique permet de constater les troubles suivants : des stigmates de lésions tertiaires et un mauvais état de voies digestives, langue saburrale, ballonnement de l'abdomen, distension du caecum et du colon ascendant avec douleurs à la pression des points de Mac Burney, Lang et Morris et phénomène de Jaworski positif. L'étude radiologique des voies digestives révèle une inflammation intense du caecum et du côlon ascendant avec dilatation caecale et pérityphlite ; stase au niveau du côlon ascendant et spasmodicité accentuée du côlon transverse et descendant.

L'urine est en quantité normale ; elle contient du glucose, allant depuis des simples traces jusqu'à 10 gr. par litre. Il n'y a rien d'anormal à l'examen fonctionnel des reins. La quantité d'urée sanguine est normale. La quantité d'hydrate de carbone absorbée varie de 60 à 400 gr. par vingt-quatre

heures, il n'y avait aucun rapport entre elle et la quantité de sucre dans l'urine, ce qui se voit facilement sur le tableau suivant :

1924	H. C. ingérés	Glycosurie pour 1000
—	—	—
26 avril.....	290 gr.	4 gr. 54
27 avril.....	240 gr.	4 gr. 95
28 avril.....	180 gr.	6 gr. 03
29 avril.....	60 gr.	traces
30 avril.....	412 gr.	traces
1 ^{er} mai.....	298 gr.	4 gr. 59
2 mai.....	298 gr.	4 gr. 59

La glycémie, dosée plusieurs fois, s'est toujours maintenue entre 0 gr. 40 et 0 gr. 81 pour 1000 le sujet était à jeun :

	Glycémie pour 1000	Glycosurie
A jeun.....	0 gr. 60	Néant
Ingestion de 100 gr. de glucose :		
1/2 heure après.....	1 gr. 05	Présence
1 heure après.....	0 gr. 48	Traces
1 heure et demie après.....	0 gr. 64	Néant
2 heures après.....	0 gr. 74	Néant
2 heures 1/2 après.....	0 gr. 45	Présence

La réserve alcaline déterminée par le Van Slyke est de 48,7 pour 100 ; la calcémie est de 10 à 12 milligrammes pour 100 et le sérum contient 0,3 unités de bilirubine. Le sondage duodénal, fait par M. Julio César Galan révèle un état inflammatoire de la vésicule biliaire et la présence des *Giardia intestinalis*. En plus on trouve les mêmes parasites dans les matières fécales.

Le 17 juin est commencé un traitement diététique et médicamenteux, avec suppression des albuminoïdes animaux,

l'alimentation est presque exclusivement constituée par des hydrates de carbone : 350 gr. par jour. En même temps l'état intestinal est traité par une forte dose de lactose et de ferments lactiques. Une semaine après le début de ce traitement, la glycosurie avait disparu. Le 10 juillet, le glycémie était de 0,74 pour 1000, la réserve alcaline de 55,5 pour 100 et la calcémie de 9 milligr. environ pour 100.

Ce traitement fut continué jusqu'au 14 juillet, la glycosurie avait disparu, l'état digestif s'était amélioré, la langue n'était plus chargée. Dès le 14 juillet on supprima les hydrates de carbone, et les albuminoïdes furent donnés en abondance : 750 gr. de viande et 6 œufs par jour. Après trois jours de ce régime, la glycosurie réapparut et s'est maintenue ensuite, depuis de simples traces jusqu'à 5 gr. par litre, pendant tout le temps que dura ce régime alimentaire.

Le 23 juillet, la glycémie était de 0 gr. 59 pour 1000, la réserve alcaline de 48,4 pour 100, la constipation et les douleurs du colon droit augmentèrent.

Le 7 août retour au régime hydrocarboné, la glycosurie disparaît au bout de peu de jours.

Pour les parasites intestinaux on s'adressa au slovarsol mais sans résultat.

Le traitement antisiphylitique n'eut aucune influence sur le diabète rénal.

Discussion de l'observation :

L'observation de M. M. Castex est intéressante à plusieurs titres. D'abord il s'agit d'un jeune sujet

syphilitique depuis 4 ans, sujet dont l'état gastro-intestinal est mauvais non seulement par suite de la stase et de l'auto-intoxication qui en résulte mais aussi par suite d'un parasitisme assez marqué ; en effet le sujet est atteint de lamblïase. Chez ce sujet l'état fonctionnel des reins semble bon. Pas de polyurie, pas d'albuminurie, de cylindrurie, d'hématurie ou de puirie. L'urée sanguine est normale. La constante d'Ambard n'a pas été faite, pas plus que la recherche de l'élimination du bleu de méthylène et la glycosurie phlorizique.

Cependant les urines de ce sujet contiennent du glucose (jusqu'à 10 gr. par litre). La glycémie est normale et même un peu au-dessous de la normale (0 gr. 40 à 0 gr. 81 par 1000). La courbe de la glycémie chez ce malade met en évidence deux faits :

1° L'absorption de 100 gr. de sucre à jeun détermine une brusque augmentation de la glycémie (de 0 gr. 60 à 1 gr. 05) suivie d'une descente rapide au-dessous de la normale (0,45).

2° Il existe une indépendance absolue entre la glycémie et la glycosurie. En effet, la glycosurie reste invariable, qu'il s'agisse de glycémie élevée (1 gr. 05) ou au contraire au-dessous de la normale (0,45) (voir tableau).

En outre on soumet ce malade à un régime presque exclusivement hydrocarboné tout en procédant à une désintoxication intestinale. Une semaine après on assiste à la disparition de la glycosurie,

disparition qui persiste pendant un mois environ, c'est-à-dire pendant toute la période correspondante au régime hydrocarboné. On reprend le régime où les albuminoïdes prédominent, au bout de trois jours la glycosurie réapparaît pour disparaître immédiatement dès qu'on instaure le régime hydrocarboné.

M. M. Castex rapporte 4 autres observations tout à fait superposables à celle que nous venons de discuter. Dans toutes les 4 il s'agit de glycosurie anhyperglycémique. La glycémie toujours normale et même au-dessous de la normale (0,60, 0,74, 0,80 et 1,02) ne se laisse pas influencer par l'ingestion d'H de C. Il en est de même de la glycosurie qui variait de 4 à 10 gr. Certains points sont communs à ces observations. Chez tous ces malades on relève des troubles intestinaux : constipation, auto-intoxication, légère albuminurie, et parasitisme intestinal (*Eutamoeba hystolytica*. *Blastocystis hominis*. *Chylomastix hominis*, d'une part, disparition de la glycosurie, d'autre part, dès l'instauration d'un régime à prédominance hydrocarboné. D'où le Professeur M. Castex de tirer des conclusions sur la pathogénie et l'étiologie du diabète rénal, que nous avons exposées plus haut.

A noter que le traitement antisiphilitique (trois malades de M. Castex étaient spécifiques) n'eut aucune influence sur l'affection.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE DIABÈTE RÉNAL

Dans tous les cas de diabète rénal, il existe un trouble plus ou moins notable du fonctionnement rénal. Dans notre première observation il y avait de l'albuminurie et de la polyurie marquée. Dans la seconde observation, il s'agissait d'un albuminurique, alcoolique invétéré et entaché de néphrite parcellaire ; dans notre troisième observation il y avait une albuminurique orthostatique et une élimination prolongée du bleu de méthylène sans qu'on pût parler de néphrite. Dans d'autres observations, comme par exemple, dans celle de Lewis et Mosenthal, le coefficient uréo-sécrétoire d'Ambard était au-dessus de la normale et l'épreuve de la phénolsulfon-phtaléine indiquait un trouble de l'élimination rénale ; dans un cas de Weiland il y eut des traces d'albumine et des globules rouges dans l'urine, le malade de Tachau avait une véritable néphrite. Ces troubles du fonctionnement rénal établissent une relation entre la glycosurie du diabète rénal pur et les glycosuries qui surviennent au cours de certaines néphrites sans hyperglycémies, comme en ont signalé Naumun, Klemperer et Luthye.

Chez plusieurs sujets atteints de néphrite, H. Roger a mis en lumière l'imperméabilité rénale au glucose par la recherche de la glycosurie spontanée ou par la glycosurie alimentaire provoquée. Chez tout malade atteint de néphrite chronique compliquée de glycosurie, c'est l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire qui fournira le meilleur moyen de mettre en évidence la nature diabétique de la glycosurie. Ainsi, chez un brightique chronique ayant une glycosurie modérée facilement réductible, avec glycémie normale, M. Labbé a pu, par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée qui a donné une courbe analogue à celle des diabétiques vrais, mettre en lumière l'existence d'un trouble glyco-régulateur de nature diabétique associé à la néphrite.

Si l'on envisage le trouble du fonctionnement rénal vis-à-vis du glucose et de l'albumine on peut distinguer plusieurs cas différents :

1^o La perméabilité exagérée du rein existe seulement pour le glucose, c'est le cas du diabète rénal pur ;

2^o La perméabilité exagérée du rein existe seulement pour l'albumine ; c'est le cas de la néphrite albumineuse simple qui ne s'accompagne pas d'autres symptômes de néphrite et est aussi d'un pronostic bénin ;

3^o La perméabilité exagérée existe à la fois pour le glucose et pour l'albumine, à côté de la glycosurie non diabétique il y a une albuminurie non bright-

tique, à caractère parfois orthostatique, comme chez notre malade de la troisième observation ;

4° Au cours des néphrites chroniques on observe le plus souvent une perméabilité diminuée du rein au glucose, tantôt il y a hyperglycémie sans glycosurie, tantôt il y a hyperglycémie forte et une glycosurie cependant très modérée ;

5° Parfois au cours des néphrites chroniques il y a une perméabilité exagérée du rein au glucose en sorte que la glycosurie se produit sans hyperglycémie. Les travaux du Professeur Roger sont venus jeter un nouveau jour sur cette question. Dans quelques cas des troubles du fonctionnement hépatique sont associés, passagèrement, au diabète rénal. Il en était ainsi chez notre malade de la troisième observation ; de même une malade de Kind Faber eut une période d'acidose ; on pourrait à cette occasion se demander si l'abaissement du seuil rénal du glucose n'est pas secondaire au trouble hépatique. La question a été posée à propos des glycosuries chez les femmes enceintes que certains auteurs rapportent à une insuffisance glycorégulatrice d'origine hépatique tandis que d'autres l'attribuent à une hyperperméabilité rénale. Un dernier point intéressant dans l'histoire du diabète rénal, c'est le caractère familial de l'affection qui se retrouve dans un certain nombre d'observations. M. Castex rapporte deux cas de diabète rénal survenus chez le père et le fils. Cammidge l'a vu chez un père et sa fille ; un des malades de Graham avait un frère et une sœur

également glycosuriques ; sur dix cas de Salomon cinq appartenaient à deux familles ; cet auteur a vu le diabète rénal chez un frère et une sœur.

Ainsi l'hyperperméabilité rénale au glucose peut revêtir le caractère familial et héréditaire.

CONCLUSIONS

1° Le diabète rénal, dans sa forme pure, est une entité rare ;

2° Il est d'un diagnostic facile, si l'on prend surtout le soin de procéder au dosage du sucre sanguin à jeun et après l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire ;

3° D'un pronostic bénin, car il n'y a presque jamais lieu de craindre une évolution vers le diabète sucré c'est une affection qui, souvent, peut se passer de toute thérapeutique. Un simple régime alimentaire, sans grandes restrictions d'ailleurs, peut suffire ;

4° Il n'y a aucune tendance à la rétrocession de cette glycosurie ;

5° C'est une affection qui revêt surtout un caractère familial ;

6° Le seul point obscur c'est la pathogénie de cette affection.

Aucune des théories proposées plus haut ne satisfait entièrement.

Peut-être faut-il être moins éclectique et essayer de trouver la véritable cause de la maladie en combinant ces différentes théories. Les mots *augmen-*

tation de la perméabilité rénale, abaissement du seuil sont des expressions métaphysiques qui se sont introduites dans le langage parce qu'elles paraissent dispenser d'une explication précise. S'agit-il surtout d'une suractivité cellulaire ? ou bien d'un défaut de résorption au niveau d'un rein partiellement lésé ? On peut presque à l'infini poser des points d'interrogation parce que sur le mécanisme intime de la sécrétion urinaire nous ne savons à peu près rien sinon qu'il est très complexe.

Vu : le Président de la thèse,
P. CARNOT.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Allen.* — Glycosuria and diabetes. Boston, 1913, p. 544
- Ambard.* — Physiologie normale et pathologique des reins.
Masson, 1920.
- Bulletin de la Soc. de Méd. de Gand* (séance, 3 mai 1836).
- Castex* (Mariano). — Le diabète rénal in. *Quest. Clin. d'actualité.*
Sergent.
- Chabanier et Mlle Lebert.* — Presse médicale, 1920.
— Le rôle du rein dans le diabète. Thèse de Paris. 1925.
- Congrès de Strasbourg 1921* (Ambard et Chabanier).
- Debove.* — Un cas de diabète aglycémique (Presse médicale,
1903).
- Delamare.* — Thèse de Paris, 1898.
- Edwardset Breeden.* — Glycosurie sans hyperglycémie pendant
la gestation (*Wisconsin med. jour.*, juillet 1926).
- Franc.* — *Arch. für exp. Path. and Ph.*, t. LXXII.
— Loc. cit.
- Galambos.* — *Deutsche Med. Wochens.*, 1914, XI, 1301.
- Gley et See.* — *Compte R. Acad. Sciences*, 1889, p. 84.
- Gouget.* — *Presse Médicale*, 11 oct. 1913.
- Graham.* — *Proceeding of Journ. Physiol.*, 1915.
— Gestation et Glycosurie rénale (*Proceed. of Royal Soc.*
of Méd., 6 août 1924).
- Hanergraeff.* — *Essai sur la phlorizine dans le traitement des*
fièvres intermittentes. Anvers, 1836.
- Hedon.* — Action de la phlorizine chez les chiens diabétiques par

l'extirpation du pancréas (C. R. de la Soc. de Biol.,
16 janv. 1897).

Klemperer. — Glycosurie régulatrice et diabète rénal (Semaine
Méd., 1899).

— Berl. Kl. Woch., 1896, p. 571.

Kolish et Rurer. — Wien. Klin. Woch., 1897, 10 juin.

Koninck. — Mémoires sur les propriétés et l'analyse de la phlo-
riline. Louvain, 1836.

Kusdner. — Org. génitaux de la femme et diabète rénal (Zen-
tralbl. f. gyn., juillet 1922, 4^o, 50, p. 1238).

Labbé (Marcel). — Un cas de diabète rénal (Société Méd. Hôp.,
Paris, 3 févr. 1922).

— Le diabète rénal (Paris Méd., 1924, 417).

Lépine et Aubert. — C. R. Société Biol., 1886.

Lépine et Porteret. — C. R. Acad. Sciences, 9 juin 1888.

— Semaine médicale, 1895.

Lépine. — C. R. Acad. Sciences, 23 sept. 1895.

— De la nécessité d'admettre un élément rénal dans le
diabète (Congrès de Méd. Inter. de Bordeaux).

— Récents travaux sur la pathogénie des diabètes (Rev.
de Méd., 1896, p. 594).

Lépine et Barral. — C. R. Acad. Sc., 21 sept. 1903.

— Journal d'urologie, 1905, t. VI, 4^o, 3.

— Un cas de diabète aglycémique (Revue de méd., 1906,
p. 225).

— Le diabète rénal (Rev. Méd., 10 fév. 1912).

— Le sucre du sang, p. 390-456.

Lévy-Solal, Weil (A.) et Landat. — Un cas de diabète rénal
avec boulimie au cours d'une grossesse (Soc. Méd. des
Hôp. Paris, fév. 1925).

Munch. — Semaine Méd., 1902, p. 81.

Naunyn. — Diabète mell., 1906 p. 135.

Pavy. — *Journal of Physiol.*, t. 3.

- On phlorizin, diabètes (Proceeding of the physiol. Society in J. of Phys., 1896).

Quinquand. — C. R. Soc. Biologie, 1889, p. 84.

Rathery. — Physiologie des reins : in traité de physiol. normale et pathol. de H. Roger, t. III.

- Paris-Médical, 1920.

Robinowitch. — Glycosurie au cours de la gestation (*Canadian med. J.*, 14 mai 1924).

Roger (H.). — La glycosurie dans les néphrites (Soc. Méd. des Hôp., mai 1917).

- Glycosurie et glycuronie (Bull. et Mem. Soc. Med. des Hôp., 30 juillet 1915).
- Presse Médicale, 1917, n° 33.

Roubattu. — Thèse de Lyon, 1910.

Roubitscheck. — Glycosurie rénale, symp. précoce de la gestation (*Klin. Woch.*, 1922, n° 5).

Roque et Chalier. — Un cas de diabète rénal (*Arch. des mal. de l'appar. digestif*, 1912).

Scalter-Lewis. — Renal diabètes (*Johns Hopkins Hosp. Bull.*, May, 1916, vol., XXVII).

Schupper. — L'albuminuria nel diabète ed il diabete renal (*Policlinico*, 1^{er} février 1900).

Snoeck. — La glycosurie et la lactosurie pendant la grossesse et les suites des couches (*Brux. Med.*, t. VIII, 15 juin 1928).

Strouse et Stein. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1915.

Tachau. — *D. arch. für Kl. Med.*, t. c. III, p. 448.

Tessier Rebattu. — C. R. Acad. Sc., 4 août 1910.

Traité de Pathol. Med. et Thérap. Maladies de la nutrition.

Traité de physiologie de Roger (H.), t. III.

Underhill and Closson. — *Am. Jour. Physiol.*, XV, 321.

Wolff Mlle (M.). — Thèse de Paris, 1928.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
ETUDE PHYSIOLOGIQUE.....	11
Le sucre urinaire.....	11
Le sucre du sang.....	13
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée.....	15
La notion du seuil.....	17
La phlorizine.....	20
Chimie de la phlorizine.....	20
La phlorizine en thérapeutique.....	21
Action physiologique de la phlorizine.....	22
Mécanisme de la glycosurie phlorizique.....	27
Théorie pancréatique.....	28
Théorie nerveuse.....	28
Théorie hépatique.....	30
Théorie rénale.....	32
Théorie de l'élimination.....	33
Théorie de l'élaboration.....	35
AUTRES SUBSTANCES AYANT LES MÊMES EFFETS PHYSIOLOGIQUES QUE LA PHLORIZINE.....	38
Glycosurie anhyperglycémique au cours de la grossesse.....	40
ETUDE CLINIQUE DU DIABÈTE RÉNAL.....	43
SYMPTOMATOLOGIE.....	44
FRÉQUENCE.....	46

PATHOGÉNIE.....	47
PRONOSTIC.....	52
TRAITEMENT.....	55
OBSERVATIONS.....	57
Observation I.....	57
Observation II.....	59
Observation III.....	66
Observation IV.....	71
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE DIABÈTE RÉNAL.....	76
CONCLUSIONS.....	81
BIBLIOGRAPHIE.....	83

